



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift
⑯ ⑯ DE 199 62 924 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
C 07 D 495/04
A 61 K 31/42
// (C07D 413/12,
263:20,333:70)

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 199 62 924.2
⑯ ⑯ Anmeldetag: 24. 12. 1999
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 5. 7. 2001

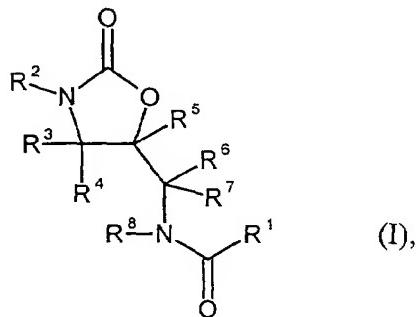
DE 199 62 924 A 1

⑯ ⑯ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ ⑯ Erfinder:
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Lampe, Thomas, Dr., 42105 Wuppertal, DE;
Pohlmann, Jens, Dr., 42285 Wuppertal, DE; Röhrig,
Susanne, Dr., 40724 Hilden, DE; Perzborn,
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Schlemmer,
Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ ⑯ Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung
⑯ ⑯ Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I)



Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

DE 199 62 924 A 1

DE 199 62 924 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig "abgedichtet" werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt den Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-galaktigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose – unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität – systemisch – bei einer Verbrauchskaugulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort "Blutgerinnung"; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort "Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d. h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort "Heparin").

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumann-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirk-eintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort "Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985–1996, Stichwort "Vitamin K").

In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff "thromboembolische Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, pe-

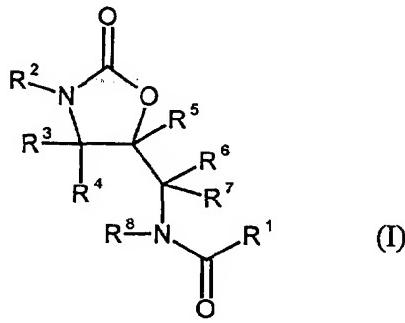
DE 199 62 924 A 1

riphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

5



10

15

in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R¹ ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R² einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff bedeuten.

25

Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; (C₁-C₈)-Alkoxy; Imidazolinyl; -C(=NH)NH₂; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkyl-aminocarbonyl.

30

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

35

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

40

Der Rest R², d. h. organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

R² insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

45



wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

50

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C₁-C₄)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C₃-C₇)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

55

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R¹¹ für H; (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, wobei:

60

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R¹⁴; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:

65

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

DE 199 62 924 A 1

- R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;
- R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₅)-Alkanoyl bedeuten; und/oder
- 5 dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR¹⁶; =NR¹⁶; -NR¹⁶R¹⁷; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und (C₁-C₄)-Alkyl, worin (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:
- R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₃)-Alkanoyl bedeuten;
- 10 R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff; (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder
- R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.
- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:
- Y-X'-(CH₂)_p-X-(CO)_n-(CH₂)_{o₁}-(CR⁹R¹⁰)_m-(CH₂)_{o₂}-
- 20 wobei
- m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,
- n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 25 o₁ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- o₂ eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,
- X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R¹¹ oder eine kovalente Bindung stehen,
- wobei R¹¹ für H oder Methyl steht,
- 30 Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:
- dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und
- 35 wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C₁-C₄)-Alkyl; -C(=NR¹²)NR¹³R^{13'}; und -NR¹⁴R¹⁵, wobei:
- R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;
- R¹³ und R^{13'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder
- 40 R¹³ und R^{13'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;
- R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder
- 45 dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH₃; =NR¹⁶; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'} und Methyl, worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR¹⁶R¹⁷ und -C(=NR¹⁸)NR¹⁹R^{19'}, wobei:
- 50 R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;
- R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder
- 55 R¹⁹ und R^{19'} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.
- Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:
- 60 Z-(CO)_r-(CR²⁰R²¹)_s-
- wobei:
- s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,
- t entweder 0 oder 1 bedeutet,
- 65 R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,
- Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR²²R²³)=NR²⁴; -CO(NH)_uNR²²R²³; und

-NR²⁵R²⁶, wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

R²² und R²³ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO₂ enthalten kann;

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können.

5

10

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

15

der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

25

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

30

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

35

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

40

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

45

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

50

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

55

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

60

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

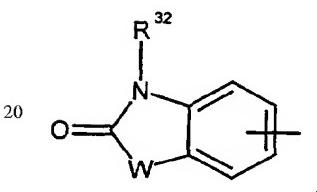
der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

65

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹;

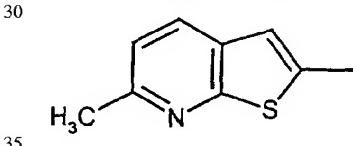
-OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

- 5 v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.
- 10 Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

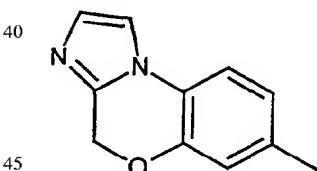


- 25 wobei R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² eine Gruppe der folgenden Formel



sein.
Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R² eine Gruppe der folgenden Formel



sein.
Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bekannt (WO-A-99/31092).

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organi-

DE 199 62 924 A 1

schen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoësäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als "Hydrate" werden erfundungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvorlant durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfundungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als "Prodrugs" werden erfundungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkyrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl.

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy n-Hexaoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

(C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

(C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthren und Anthracen. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z. B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Arylcarbonyl.

(C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromat, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromatens, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromatens, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl N-Oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzol[b]thienyl, Benzol[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen

DE 199 62 924 A 1

ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

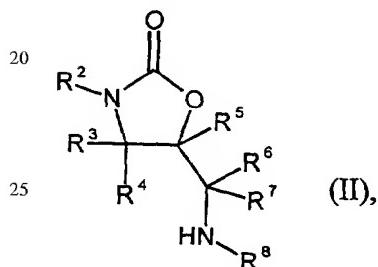
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. ($C_5\text{-}C_{10}$)-Heteroarylcarbonyl.

- 5 Ein 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, wie oben definiert, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrosuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 10 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morphinyl, Morphinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morphinyl und Pyrrolidinyl.

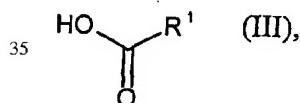
Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer RinggröÙe wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

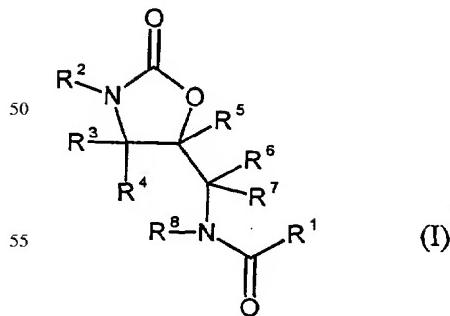
entweder gemäß einer Verfahrensalternative
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



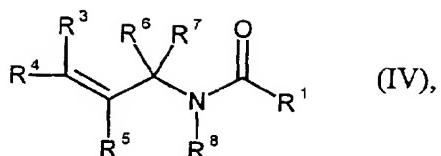
- 30 in welcher die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



- 40 in welcher
der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den ent-
sprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemei-
nen Formel (III)
45 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagens und/oder einer
Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

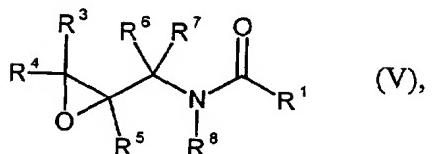


- in welcher
die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,
oder aber gemäß einer Verfahrensalternative
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



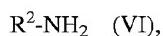
5

in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechende Epoxid der all- 10
gemeinen Formel (V)



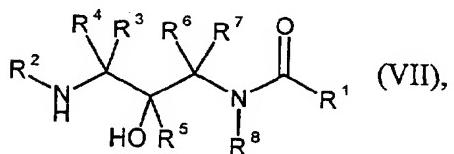
15

in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin 20
der allgemeinen Formel (VI)



25

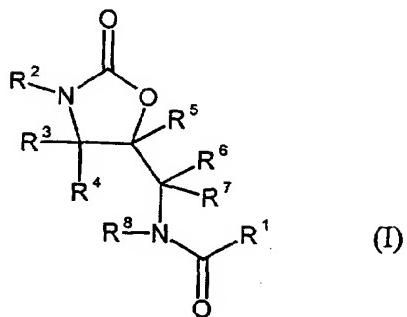
in welcher
der Rest R² die oben angegebene Bedeutung hat,
zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



30

35

in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt und
anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) 40



45

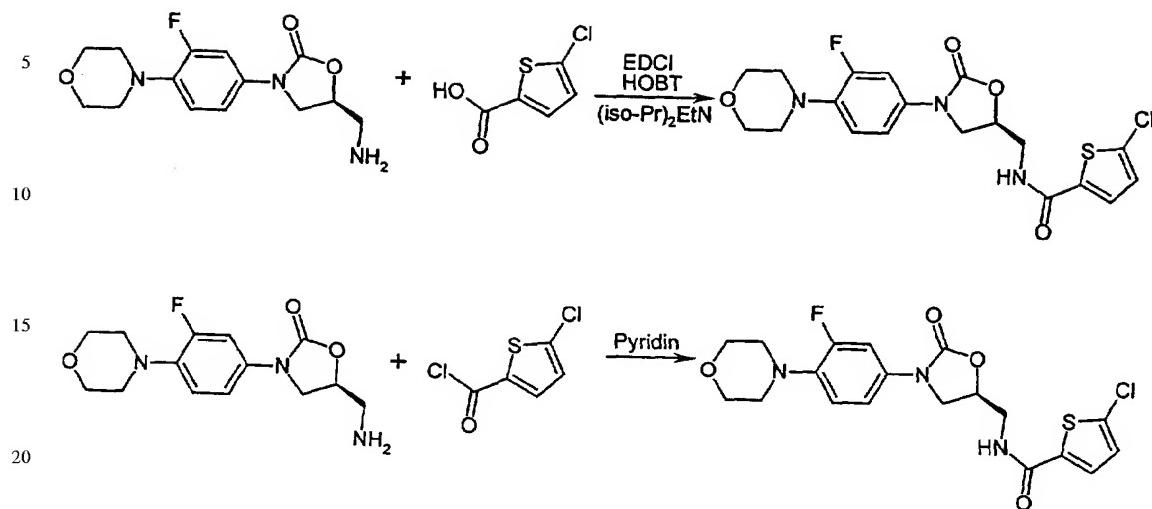
50

in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
cyclisiert,
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß R² einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven 60
Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann und/oder
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

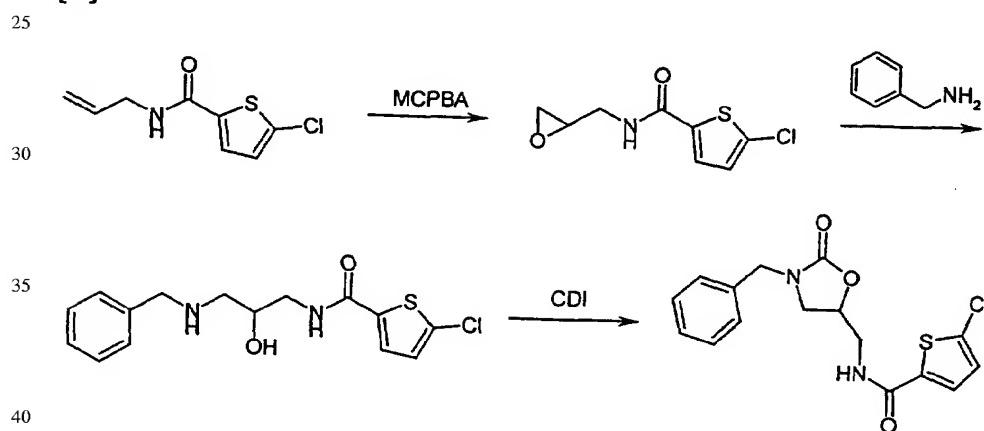
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

65

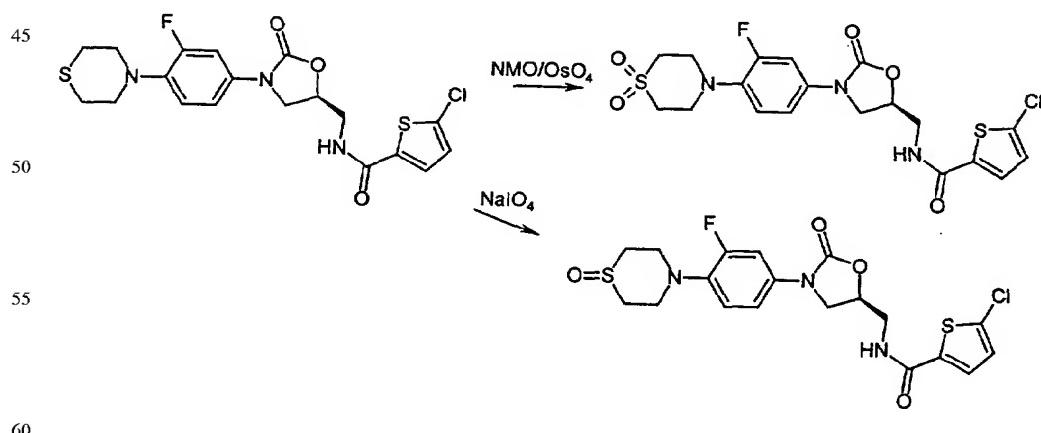
[A]



[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür übli-

cherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid · HCl, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehört bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflußtemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflußtemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoësäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 verwiesen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al. J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den "thromboembolischen Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC₅₀-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC₅₀-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100fache, vorzugsweise um das 500fache, insbesondere um das 1000fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation ex vivo eingesetzt werden, z. B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht.

DE 199 62 924 A 1

Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d. h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) – einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschatz ausgeschlossenen Verbindungen – zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt – durch den Mechanismus bedingt – ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

45

BEISPIELE

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

50

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

55

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 mmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1% BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

DE 199 62 924 A 1

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 mmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde *in vitro* in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (*in vivo*)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) mit einem Gewicht von 200–250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209–1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylen-schlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporeale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluß durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115–119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluß wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

DE 199 62 924 A 1

B Herstellungsbeispiele

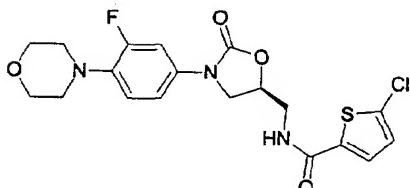
Die folgenden Beispiele 1 bis 13 und 17 bis 19 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A]. Die Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für die gegebenenfalls durchgeführte selektive Oxidation.

5

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid

10



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al.,
20 J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-
1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol,
1.3 Äquivalente) N<sup>-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI)} hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g
(0.53 ml; 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur.
Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel
25 mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert.</sup>

Man erhält 0.412 g (61.5% d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

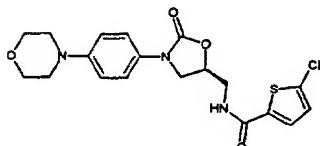
MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H),
30 7.05 (t, 1H), 7.15–7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid

35



5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbamat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

45 Smp.: 198°C;

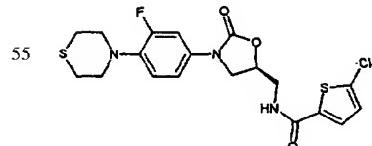
IC₅₀-Wert = 43 nM;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.24.

Beispiel 3

50

5-Chloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



60 5-Chloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

Smp.: 193°C;

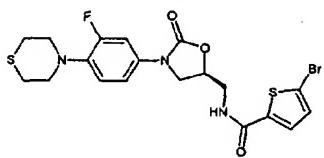
Ausbeute: 82%;

65 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

DE 199 62 924 A 1

Beispiel 4

5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

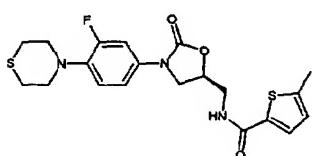


5

5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.
Smp.: 200°C.

Beispiel 5

N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid

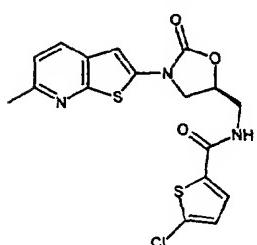


20

N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.
Smp.: 167°C.

Beispiel 6

5-Chloro-N-[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



35

40

5-Chloro-N-[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.
Smp.: 247°C.

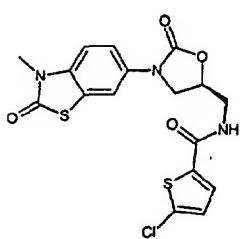
Beispiel 7

5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

50

55



60

65

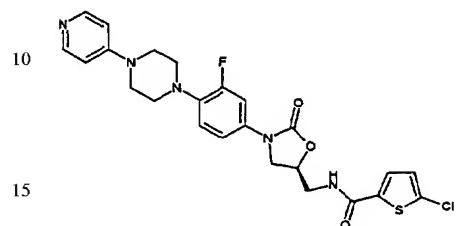
wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.
Smp.: 217°C.

DE 199 62 924 A 1

Beispiel 8

5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

5
5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

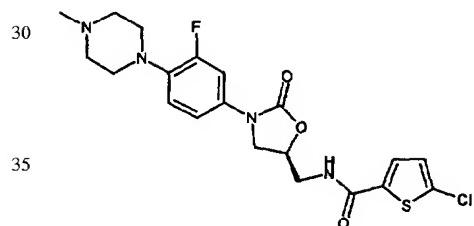


wird analog aus (5*S*)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.
20 MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

Beispiel 9

5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

25
5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

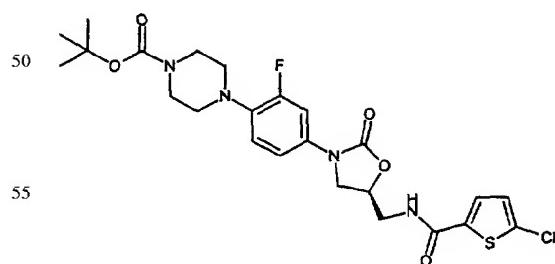


wird analog aus (5*S*)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.
40

Beispiel 10

5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

45
5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

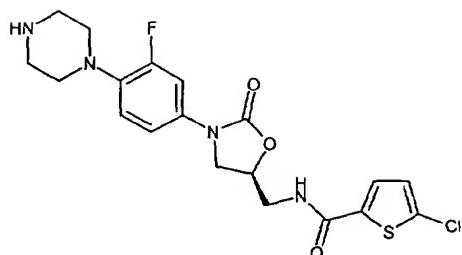


wird analog aus (5*S*)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.
60 Smp.: 184°C;
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.42.

Beispiel 11

5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid

5-Chloro-N-[(*(5S*)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid



5

10

wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid erhalten.

IC_{50} -Wert = 140 nM;

1H -NMR [d_6 -DMSO]: 3.01–3.25 (m, 8H), 3.5–3.65 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 4.05–4.2 (m, 1H), 4.75–4.9 (m, 1H), 7.05–7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

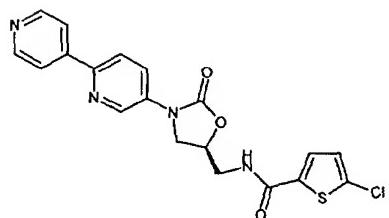
15

Beispiel 12

5-Chloro-N-[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

20

5-Chloro-N-[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



25

30

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

R_f (SiO_2 , Essigester/Ethanol 1 : 2) = 0.6;

MS (ESI) 515 ($M+H$), Cl-Muster.

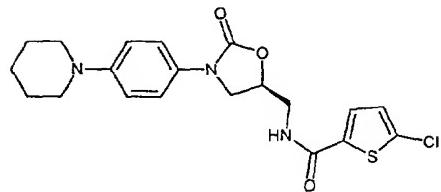
35

Beispiel 13

5-Chloro-N-[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

40

5-Chloro-N-[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



45

50

wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 27 08 236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO_2 , Essigester/Toluol 1 : 1) = 0.31;

Smp. 205°C.

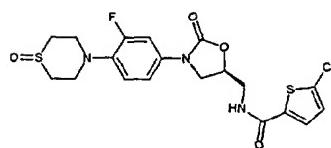
Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d. h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

55

Beispiel 14

5-Chloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]4,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

60



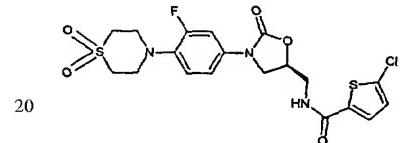
65

DE 199 62 924 A 1

- 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und röhrt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58% d. Th.) Kristalle.
 Smp.: 257°C;
 R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.54 (Edukt = 0.46);
 IC_{50} -Wert = 1.1 μ M;
 MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

- Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid
 15



- Man versetzt 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.
 25 Smp.: 238°C;
 R_f (Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.14 (Edukt = 0.46);
 IC_{50} -Wert = 210 nM;
 MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

35

Beispiel 16

- 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid
 40 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.
 MS (ESI): 456 (M+H, 21%), Cl-Muster), 439 (100%).

45

Beispiel 17

- 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid
 50
-
- 55 Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955, 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheseschema (siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzoyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit R-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das 60 auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC_{50} = 4 nM auf (Testmethode für den IC_{50} -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) "Messung der Faktor Xa-Hemmung").
 Smp.: 229°C;
 R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);
 65 MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);
¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77–3.85 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).
 Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

DE 199 62 924 A 1

4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man röhrt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8% d. Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi.i) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man röhrt 10 Minuten bei -10°C, kühl auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat hinzu. Anschließend gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man röhrt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und röhrt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgesunkenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90% d. Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und röhrt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühl ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur.

Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5% TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitranteil ab und saugt die ausgesunkene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39% d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 229°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.05, (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215 (52%), 145 (100%); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77–3.85 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Beispiel 18

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC₅₀ = 40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC₅₀ = 270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1 : 1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

DE 199 62 924 A 1

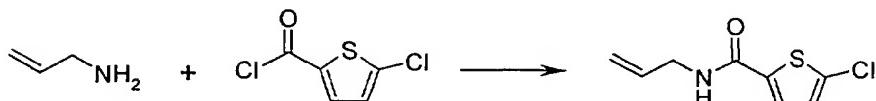
Die folgenden Beispiele 20 bis 30 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

Beispiel 20

5

Darstellung von N-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid

10



Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 7.20 g (99% der Theorie);
MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32);
HPLC: rt (%) = 3.96 min (98.9).

20

Beispiel 21

Darstellung von 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid

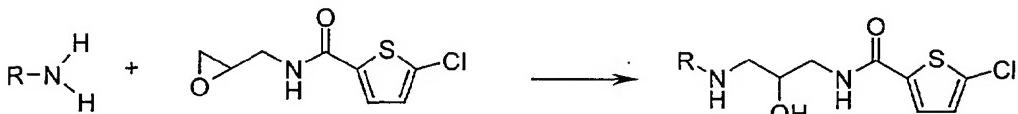
25



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) N-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoësäure (3.83 g, ca. 60%ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur und anschließend mit 10% Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1 : 1) gereinigt.
Ausbeute: 837 mg (39% der Theorie);
MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H, 80);
HPLC: rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid

40



45

Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methano-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

55

N-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.87 min (97.9).

60

Beispiel 23

5-Chloro-N-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 4.04 min (100).

DE 199 62 924 A 1

Beispiel 24

5-Chloro-N-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 4.12 min (100).

5

Beispiel 25

5-Chloro-N-[3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

10

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.60 min (95.4).

15

Beispiel 26

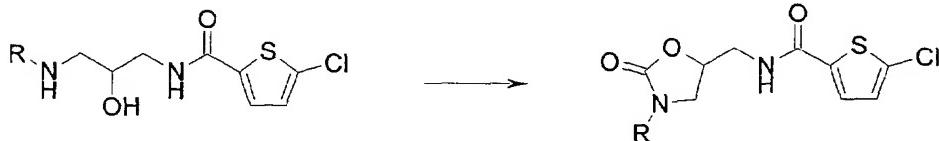
5-Chloro-N-[3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

20

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC: rt (%) = 3.76 min (94.2).

Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten

25



30

Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgeneequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

35

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

N-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

40

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);
HPLC: rt (%) = 4.33 min (100).

45

Beispiel 28

5-Chloro-N-[{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

50

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);
HPLC: rt (%) = 4.13 min (100).

Beispiel 29

5-Chloro-N-{[3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

55

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC: rt = 4.12 min.

Beispiel 30

60

5-Chloro-N-{[3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

65

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC: rt = 4.17 min.

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 beziehen sich auf den fakultativen, d. h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

DE 199 62 924 A 1

Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[{(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten

- Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[{(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05–0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01–0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.
- Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01–0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5–30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1–1/1+0.1% Trifluoressigsäure).
- Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31

N-[(3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.63 min.

Beispiel 32

5-Chloro-N-[(3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.61 min.

Beispiel 33

5-Chloro-N-[(3-[3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.70 min.

Beispiel 34

5-Chloro-N-[(3-[3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.82 min.

Beispiel 35

N-[(3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC: rt = 2.60 min.

Die in den vorangegangenen Beispielen 1–35 angegebenen IC₅₀-Werte beziehen sich auf die Testmethode "Messung des Faktor Xa-Hemmung", wie sie zuvor beschrieben ist unter dem Abschnitt A "Bewertung der physiologischen Wirksamkeit", allgemeine Testmethode a.1).

Die in den vorangegangenen Beispielen 20–35 angegebenen HPLC-Daten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

60 HPLC-Parameter

Lösung A: Acetonitril, Lösung B: 0.6 g 30%ige HCl/l Wasser,
Fluss: 0.6 ml/min; Säulenofen 50°C; Säule: Symmetrie C18 2,1 × 150 mm

65

Gradient:	Zeit [min]	%A	%B	Fluss
0	10	90	0,6	
4	90	10	0,6	5
9	90	10	0,6	

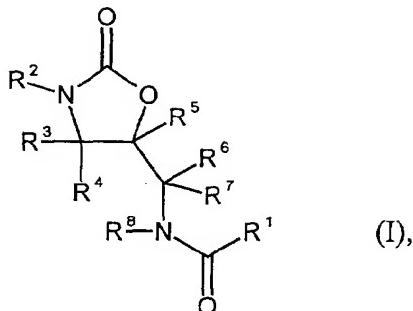
Die Einheit der Retentionszeiten (rt) ist Minuten.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

15



25

in welcher:

 R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

30

 R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht; R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

35

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

 R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; (C_1-C_8)-Alkoxy; Imidazoliny; - $C(=NII)NII_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1-C_4)-alkylaminocarbonyl.

40

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

 R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

45

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C_1-C_4)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

50

 R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

wobei

55

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

 o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet, o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

60

 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1-C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N- R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,wobei R^{11} für H; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO₂ enthält, wobei:

65

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-

DE 199 62 924 A 1

gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1 - C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$, wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_5)-Alkanoyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1 - C_4)-Alkyl,

worin (C_1 - C_4)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$, wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_3)-Alkanoyl bedeuten;

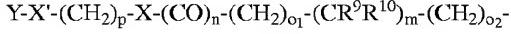
R^{18} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N- R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C_1 - C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$, wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; $-OH$; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$, wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

Z-(CO)_t-(CR²⁰R²¹)_s-

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR²²R²³)=NR²⁴; -CO(NH)_uNR²²R²³; und -NR²⁵R²⁶, wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oderR²² und R²³ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO₂ enthalten kann;R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobeidie zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten, und/oderR²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, undR³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der

5

10

15

25

30

35

40

45

55

60

65

DE 199 62 924 A 1

Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

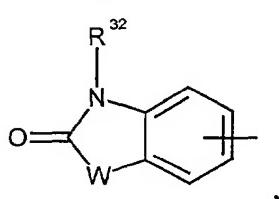
v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

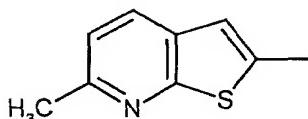


wobei

R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

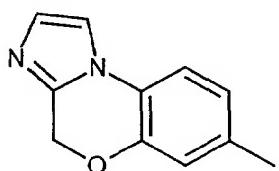
W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine Gruppe der folgenden Formel



ist.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine Gruppe der folgenden Formel



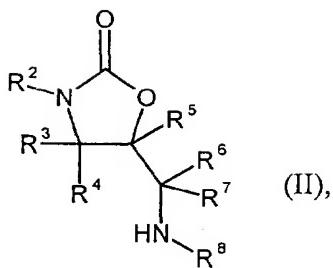
ist.

13. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 12, wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

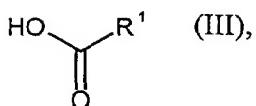
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

60

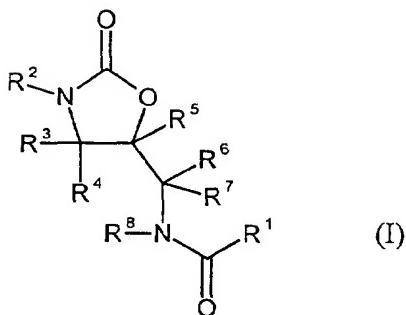
65



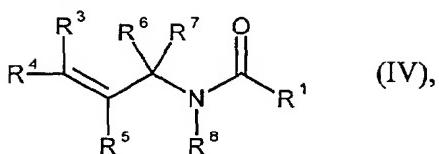
in welcher
die Reste R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



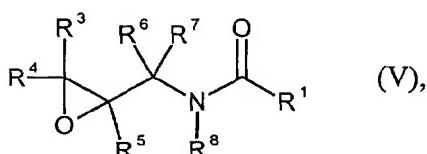
in welcher
der Rest R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)
in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,
oder aber gemäß einer Verfahrensalternative
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher
die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

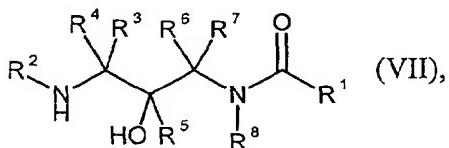
65

R²-NH₂ (VI),

in welcher

der Rest R² die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



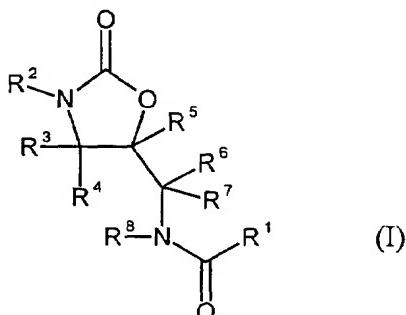
15

in welcher

die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,

cyclisiert,

wobei sich – sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] – für den Fall, daß R² einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann und/oder wobei sich – sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] – für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

14. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

15. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

16. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

17. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

18. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

19. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Verhinderung der Blutkoagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

20. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein substituiertes Oxazolidinon der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

22. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

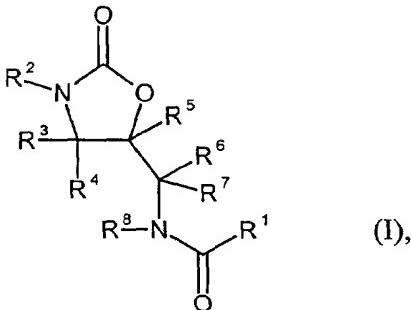
23. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

24. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung

DE 199 62 924 A 1

von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

25. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Verhinderung der Blutkoagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.
 26. Verwendung von substituierten Oxazolidinonen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
 27. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10

15

20

in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

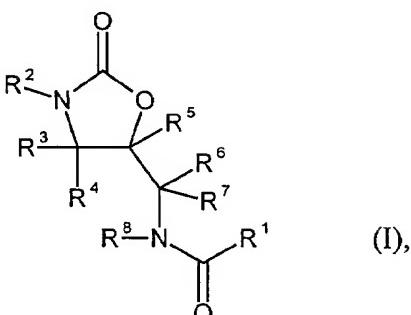
R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

30

28. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



35

40

45

in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R² für einen beliebigen organischen Rest steht;

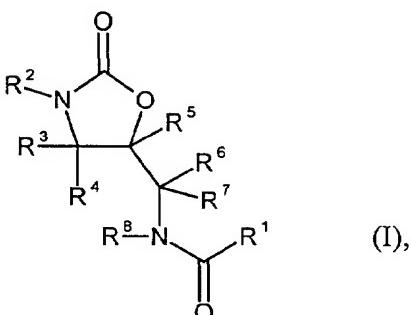
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

50

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibition von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

29. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

55



60

65

in welcher:

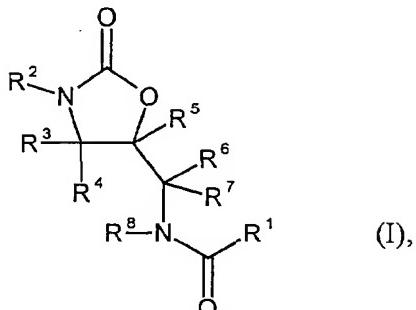
DE 199 62 924 A 1

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1 - C_6)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

30. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



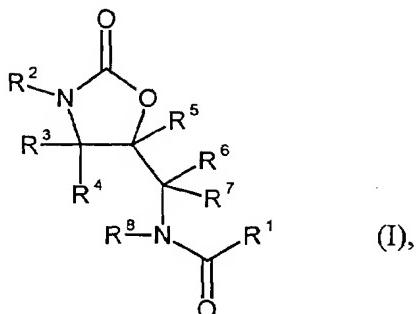
in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1 - C_6)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

31. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

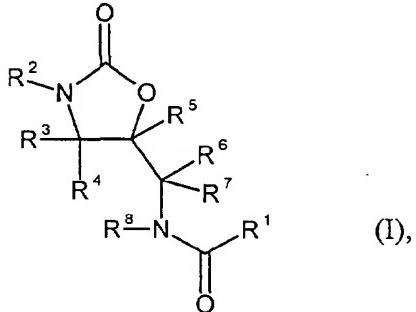
R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1 - C_6)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

50 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verhinderung der Blutkoagulation ex vivo, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

DE 199 62 924 A 1

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;	
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1 - C_6)-Alkyl stehen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.	5
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C_1 - C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3 - C_7)-Cycloalkyl; (C_1 - C_8)-Alkoxy; Imidazolinyl; - $C(NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1 - C_4)-alkylaminocarbonyl.	
34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C_1 - C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1 - C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.	10
35. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1 - C_6)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C_1 - C_4)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.	15
36. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:	
$Y-X'-(CH_2)_p-X-(CO)_n-(CH_2)_{o_1}-(CR^9R^{10})_m-(CH_2)_{o_2}$	20
wobei	
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,	
n entweder 0 oder 1 bedeutet,	25
p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,	
o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,	
o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,	
R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1 - C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1 - C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3 - C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,	30
X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N- R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen, wobei R^{11} für H; (C_1 - C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl steht,	
Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, wobei:	
dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und	35
wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1 - C_4)-Alkyl; - $C(=NR^{12})NR^{13}R^{13}'$; und - $NR^{14}R^{15}$, wobei:	40
R^{12} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;	
R^{13} und R^{13}' gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder	
R^{13} und R^{13}' gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;	45
R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_5)-Alkanoyl bedeuten; und/oder	
dieser Rest Y darüber hinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; - OR^{16} ; = NR^{16} ; - $NR^{16}R^{17}$; - $C(=NR^{18})NR^{19}R^{19}'$ und (C_1 - C_4)-Alkyl, worin (C_1 - C_4)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; - $NR^{16}R^{17}$ und - $C(=NR^{18})NR^{19}R^{19}'$, wobei:	50
R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_3)-Alkanoyl bedeuten;	
R^{18} Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;	
R^{19} und R^{19}' gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder	55
R^{19} und R^{19}' gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.	
37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:	60

$$Y-X'-(CH_2)_p-X-(CO)_n-(CH_2)_{o_1}-(CR^9R^{10})_m-(CH_2)_{o_2}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

DE 199 62 924 A 1

α_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,
 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,
 X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N- R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

5 Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, wobei:
dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und
wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C_1 - C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$, wobei:
 R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

10 R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder
 R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

15 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten; und/oder
dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; $-OH$; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl, worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$, wobei:
 R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;
 R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

20 R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bedeuten und/oder
 R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

25 38. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:
 $Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$,
wobei:
 s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,
 t entweder 0 oder 1 bedeutet,

30 R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,
 Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$, wobei:
 u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und
 R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten, und/oder
 R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

35 R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1 - C_4)-Alkyl und (C_3 - C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1 - C_6)-Alkoxy substituiert sein können.
39. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

40 A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
wobei:
der Rest "A" für (C_6 - C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6 - C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

45 der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

50 55 A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,
wobei:
der Rest "A" für (C_6 - C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6 - C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

55 der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

DE 199 62 924 A 1

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält; der Rest "M" für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethoxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten und/oder

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten.

40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

25

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

30

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest "A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest "B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

35

der Rest "D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest "M" für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht; wobei

die zuvor definierten Gruppen "A", "B" und "D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethoxy; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹, wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

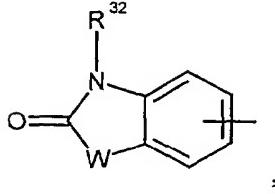
R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

40

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



60

wobei

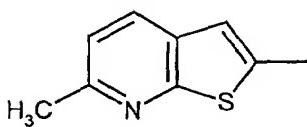
R³² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

65

DE 199 62 924 A 1

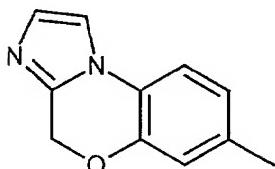
W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² eine Gruppe der folgenden Formel



10 ist.

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R² eine Gruppe der folgenden Formel



20 ist.

25

30

35

40

45

50

55

60

65